



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ADRIANA FERNANDES SILVA OLIVEIRA

**USO DA HIDROXIUREIA NO TRATAMENTO
DA ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado no formato de artigo científico
ao UniCEUB como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Bacharelado em
Biomedicina sob orientação da Prof. Msc.
Graziela Silveira Araújo Alves

Brasília

2017

Uso da Hidroxiureia no Tratamento da Anemia Falciforme

Adriana Fernandes Silva Oliveira¹
Graziela Silveira Araújo Alves²

RESUMO

A anemia falciforme é a patologia genética mais comum no Brasil com prevalência média de 1 entre 380 nascidos vivos, caracterizada pela troca do ácido glutâmico por uma valina na sexta posição da cadeia beta globina, alterando a conformação eritrocitária para o formato de foice. Essa alteração culmina na diminuição da oferta de oxigênio ao organismo e em crises dolorosas e graves de vaso-oclusão. O presente estudo teve como objetivo caracterizar a fisiopatologia eritrocitária, além de demonstrar a utilização, mecanismo de ação e o progresso dos pacientes tratados com hidroxiureia. Trata-se de uma revisão narrativa onde constatou-se a importância da administração do medicamento a esses pacientes através dos resultados positivos obtidos, no qual a hidroxiureia tem a capacidade de atuar na inibição da síntese de hemoglobina *Sickle*, além de induzir a formação de hemoglobina Fetal capaz de fornecer melhor quantidade de oxigênio ao organismo, o que evita crises álgicas e resulta na melhora significativa dos quadros clínicos.

Palavras-chave: Eritrócitos, Distúrbio Genético, Hemoglobina S, Anemia, Hidroxiureia.

Use of Hydroxyurea in the Treatment of Sickle Cell Anemia

ABSTRACT

Sickle cell anemia is the most common genetic pathology in Brazil with an average prevalence of 1 in 380 births, characterized by the exchange of glutamic acid by a valine in the sixth position of the globin beta chain, changing the erythrocyte conformation to the sickle shape. This change culminates in the reduction of the supply of oxygen to the organism and in painful and severe crises of vaso-occlusion. The present study aimed to characterize the erythrocyte pathophysiology, as well as to demonstrate the use, mechanism of action and progress of patients treated with hydroxyurea. It is a narrative review where it was verified the importance of administering the drug to these patients was verified through the positive results obtained, in which the hydroxyurea has the capacity to act to inhibit the synthesis of hemoglobin *Sickle*, besides inducing the formation of Fetal hemoglobin capable of providing a better amount of oxygen to the body, which avoids painful crises and results in a significant improvement of clinical conditions.

Keywords: Erythrocytes, Genetic Disorder, Hemoglobin S, Anemia, Hydroxyurea.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

² Biomédica, Mestre em Fisiopatologia Medica pela Universidade Estadual de Campinas, Responsável Técnico dos Laboratórios do ICESP-Brasília, Docente do Centro Universitário de Brasília.

1. Introdução

A anemia falciforme é a mutação genética hereditária mais comum no mundo, onde no ocidente, a prevalência é de cerca de 1 em cada 5000, mas em áreas endêmicas como na Índia, Arábia Saudita e Nigéria a prevalência varia entre 2 e 22,2%. Esta interação de natureza hidrofóbica desencadeia a formação de polímeros, compostos por 14 fibras de desoxiemoglobinas enoveladas entre si, em um processo denominado nucleação. Com a progressão desse mecanismo ocorre o alongamento e alinhamento de mais fibras que dá origem a uma estrutura multipolimérica, com forma de um eixo axial no interior da célula. Essa transformação culmina na alteração da forma clássica do eritrócito para uma estrutura celular no formato de foice, conhecido como drepanócito, reduzindo sua deformabilidade e consequente baixa de oferta de oxigênio aos órgãos e tecidos, fato responsável pelas diversas manifestações clínicas (LAGUARDI, 2006).

O quadro clínico caracteriza-se por dois processos fisiopatológicos chaves da anemia falciforme: hemólise e vaso-occlusão. Tais processos ocorrem a partir do primeiro ano de vida e com o passar dos anos, devido à cronicidade da doença, a gravidade se acentua, lesionando diversos tecidos e órgãos, o que diminui a qualidade e expectativa de vida desses pacientes (FERRAZ, 2007). Contudo, segundo Braga (2007), estudos de sobrevida em pacientes falciformes demonstraram que a expectativa de vida vem melhorando consideravelmente.

Entre as opções terapêuticas disponíveis, se encontra o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), onde há dificuldade para obtenção de compatibilidade, além de riscos graves, transfusão eritrocitária crônica, uma terapia paliativa que leva a uma melhora clínica momentânea, entretanto envolve riscos de contaminação, e destaca-se o uso farmacêutico da hidroxiureia (HU). A ação desta droga pode aumentar os níveis de hemoglobina fetal, melhorando a severidade clínica e os parâmetros hematológicos, além de reduzir as taxas de morbimortalidade da doença, com aumento da sobrevida (SILVA et al., 2013).

Nesse sentido, destaca-se o estudo realizado nos Estados Unidos e no Canadá com pacientes falcêmicos sob o uso da hidroxiureia que permitiu analisar o impacto desse fármaco sobre a mortalidade, sendo registrada pelos pesquisadores uma redução significativa em nove anos de acompanhamento (BARTON et al., 2003)

O presente estudo tem como objetivo demonstrar a eficácia da hidroxiureia, enfatizando seu mecanismo de ação e a caracterização da fisiologia eritrocitária, além de relatar o progresso dos pacientes tratados com esse medicamento.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura no formato narrativa, no qual a revisão narrativa segundo Rother (2007) é aquela que demonstra de maneira ampla os temas abordados, de forma que seja possível descrever os tópicos e sobre eles discursar. Para essa revisão foi realizado o levantamento bibliográfico com a busca de dados executada nas bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico, além de outras formas diretas de busca nas revistas, *International Journal of Hematology*, *American Society of Hematology* e Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.

A busca foi realizada por documentos publicados entre os anos 2000 e 2016, utilizando-se como descritores: anemia falciforme, hidroxiureia, hemoglobina fetal, falcização, drepanócitos, tanto no idioma português como no inglês. Após a busca inicial foram selecionados 25 trabalhos que abordavam a fisiopatologia da anemia falciforme, os mecanismos de ação do medicamento, e o uso em si da droga nesses pacientes, bem como suas definições e resultados.

3.Desenvolvimento

3.1 Fisiopatologia da Anemia Falciforme

A principal função da hemoglobina é promover absorção, transporte e liberação de oxigênio aos tecidos. Formada por parte heme e parte globina, a porção heme é produzida no ciclo de Krebs especificamente e inicialmente na mitocôndria, e a porção globina é sintetizada nos ribossomos, sendo uma proteína conjugada a união de cadeias polipeptídicas. A porcentagem de hemoglobinas normais em um adulto hígido são: hemoglobina A (HbA - $2\alpha2\beta$): 96%-98%, hemoglobina A2 (HbA2 - $2\alpha2\delta$): 2,5%-3,5% e hemoglobina fetal (HbF - $2\alpha2\gamma$): 0%-1% (SILVA et al., 2015).

Em condições normais, após 6 meses de vida, a síntese da cadeia γ para a produção da HbF deveria ser substituída pela síntese de cadeias β da hemoglobina dando origem a HbA. Entretanto devido a mutação presente na anemia falciforme (AF), com a consequente troca do

ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia β , ocorre a formação de pontes de hidrogênio anormais entre os aminoácidos valina da posição 1 das cadeias β da hemoglobina, que são normalmente sintetizados para esta posição. Essas pontes de hidrogênio modificam a estrutura espacial da molécula de hemoglobina e promovem contatos intermoleculares com outros aminoácidos, sendo assim, o gene anormal sintetizado forma a hemoglobina *Sickle* (HbS-2 α 2 β s) (RIBEIRO, 2008).

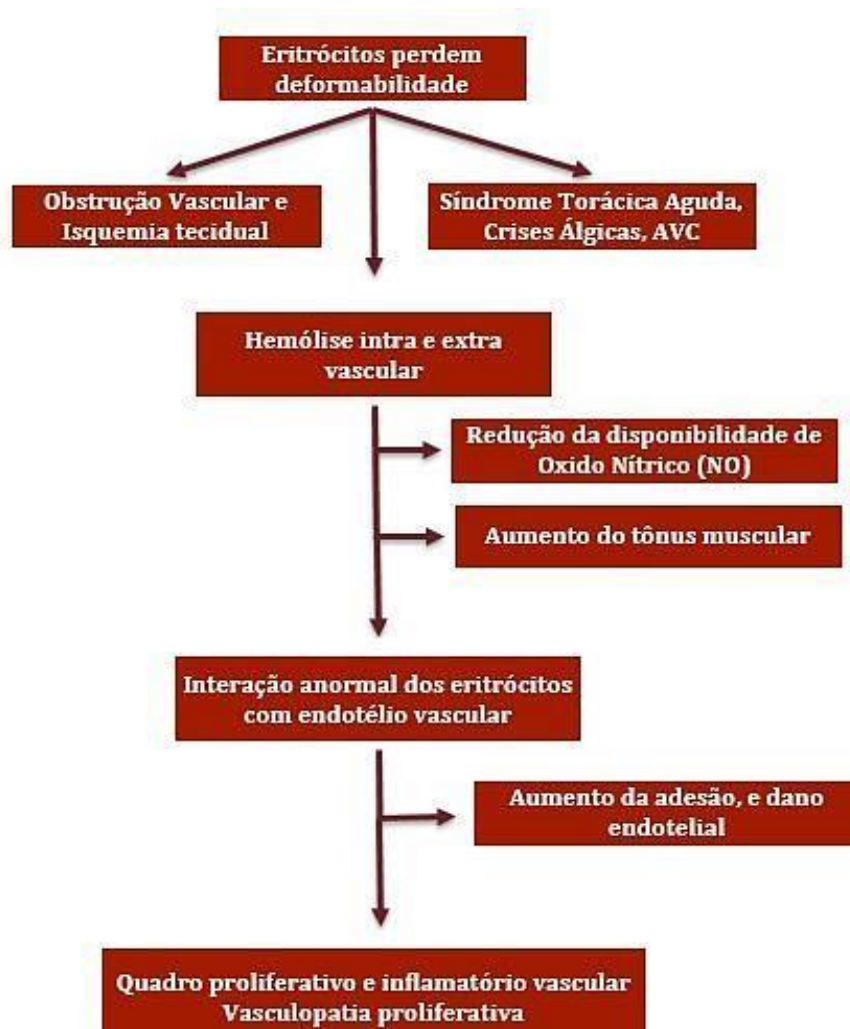
A polimerização sofrida pela HbS sob desoxigenação a torna insolúvel, desta forma a membrana anormal dos eritrócitos sofre rigidez e reduz drasticamente sua sobrevivência, gerando hemólise intra e extra vascular, o que desencadeia o fenômeno mais característico da AF que é a vaso-occlusão (ARAÚJO, 2015).

Após a formação dos polímeros de HbS, verificam-se os fenômenos de degradação oxidativa, com precipitação de corpos de Heinz e geração de radicais livres oxidantes. Todas essas três formas de agressões intra-eritrocitárias atuam contra a estrutura e o desempenho fisiológico da membrana do eritrócito falcêmico, provocando lesões e perda da sua deformabilidade, com consequente redução de sua vida útil. Pela mutação que acontece nesses pacientes, níveis baixos de HbF associa-se a complicações maiores dessas crises vaso-oclusivas (RIBEIRO, 2008).

A HbF é presente em baixos níveis nos eritrócitos adultos hígidos originados de progenitores eritróides imaturos após a vida fetal. Como a HbF se origina das cadeias beta globina, sua estrutura não é afetada pela mutação nos genes da mesma, assim a indução farmacológica de HbF induz a modificação da cinética medular da produção de hemoglobina em favor a hemoglobina fetal, por terem menor suscetibilidade a inibição da síntese de DNA, e pela capacidade de carrear maior quantidade de oxigênio aos órgãos e tecidos. Entretanto, a HbF por realizar trocas gasosas em maior quantidade devido a sua alta afinidade pelo oxigênio pode levar a um quadro de acidose respiratória devido a disfunção recorrente na ventilação pulmonar pois a remoção de CO₂ se torna menor em comparação a sua produção e distribuição aos tecidos (ARAÚJO, 2015; SADAVA 2009).

Desta forma, a figura 1 demonstra em forma de diagrama, o desencadeamento de uma cascata de suscetíveis sinais e sintomas clínicos advindos da deformação eritrocitária recorrente:

Figura 1: Diagrama representando a Fisiopatologia da AF



Fonte: Adaptado de ARAÚJO, (2015).

A deformação dos eritrócitos altera a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, consequentemente ocorrerá a perda de potássio e água, tornando os eritrócitos mais densos e favorecendo o acúmulo de HbS. Além disso, há um influxo de cálcio, decorrente da perda da bomba de cálcio/ATP dos íons monovalentes, que leva à baixa permeabilidade celular. A alteração física dos eritrócitos aumenta sua fragilidade, e a oxidação da hemoglobina forma as betas-hemoglobinas e superóxidos, desnaturando a hemoglobina com formação de heme e ferro livre. Dessa forma, há exposição da fosfatidilserina na membrana celular, o que eleva sua adesão ao endotélio mediada por moléculas plasmáticas da membrana (HOFFBRAND, 2008).

Os eritrócitos falciformes expressam números elevados de moléculas de adesão na superfície externa da membrana celular do que eritrócitos normais. Essas moléculas favorecem a interação com o endotélio e com outras células, levando ao processo de vaso oclusão, sendo que algumas dessas moléculas estão presentes apenas nos eritrócitos. Os glóbulos vermelhos que não circulam adequadamente na microcirculação provocam uma obstrução do fluxo sanguíneo capilar ou entram em apoptose precocemente (MANFREDINI, 2007).

Ocorre também lesão microvascular e consequente ativação da coagulação uma vez que o endotélio lesionado irá expor o fator tecidual desencadeando cascatas de coagulação. Esse processo causa dor que, associada à isquemia tecidual aguda, advinda do processo de vaso-occlusão, leva à anemia hemolítica e insuficiência renal dos órgãos, uma evolução com prognóstico desfavorável gerada por complicações clínicas que atinge a maioria dos órgãos (ZAGO, 2009).

A dor, resultante da isquemia da microcirculação da medula óssea, pode ser muito intensa e progressiva. Além disso, a hipóxia tecidual secundária à obstrução provoca lesão tecidual e percepção nociceptiva da dor. Componentes neuropáticos podem também participar do quadro com aparecimento da sensação de queimação ou dormência. A lesão tecidual é principalmente produzida por hipóxia resultante da obstrução dos vasos sanguíneos por acúmulo de eritrócitos falcizados. Os órgãos que sofrem maiores riscos são aqueles nos quais a circulação do sangue é lenta e a tensão de oxigênio e o pH são baixos como rim, fígado e medula óssea, ou aqueles com limitada suplementação de sangue arterial como olhos e cabeça do fêmur (LOBO, 2007; DREW, 2004; WEATHERALL, 2001).

Um problema adicional e menos reconhecido nos pacientes falciformes é sua vida sob condições de estresse psicossocial. Esses pacientes possuem não somente o estresse advindo do fato de serem portadores de uma doença crônica, mas também convivem com o problema da natureza de sua doença cuja repetição das crises, afeta sua atuação física, social e profissional, reduzindo potencialmente seu senso de autoestima (WEATHERALL, 2001).

3.2 Mecanismos de Ação da Hidroxiureia

A hidroxiureia (HU) foi inicialmente encontrada na Alemanha, por Dressler e Stein, em 1869, mas apenas no ano de 1967, houve sua aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) norte-americana para tratamento de patologias neoplásicas e, nos anos seguintes, para o

tratamento de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e Policitemia Vera (PV). Observou-se desde então que altos níveis de HbF previnem várias complicações da AF, o que levou à busca por fármacos estimuladores da síntese de cadeias globínicas gama que aumentassem a síntese intraeritrocitária de HbF. Assim a partir de fevereiro de 1998, a HU tornou-se parte do arsenal terapêutico para pacientes com AF, e o primeiro medicamento que comprovadamente previne complicações clínicas, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida desses pacientes (BALLAS, 2006).

Os mecanismos de ação da HU ainda não são totalmente conhecidos. Sabe-se que há bloqueio da síntese de DNA pela inibição da ribonucleotídeo redutase, no qual as células são mantidas em fase S do ciclo celular. Com efeitos diretos no mecanismo fisiopatológico da AF, a HU atua tanto no aumento da síntese da HbF, o que reduz a polimerização intraeritrocitária da HbS em condições de desoxigenação, como também na diminuição do número dos neutrófilos, hidratação eritrocitária, redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, aumento da síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico pela ativação da guanilil ciclase e, consequente, aumento da guanosina monofosfato cíclico (GMPc) intraeritrocitária e endotelial (CANÇADO, 2009).

A diminuição da neutrofilia, advinda do sistema imunológico em resposta às citocinas inflamatórias produzidas em elevado grau pelos danos causados na microcirculação, induz ao equilíbrio imunológico nesses pacientes, assim como o aumento da distribuição de moléculas de H₂O aos eritrócitos viabiliza as trocas gasosas no processo de conversão de CO₂, com ação enzimática da anidrase carbônica, em íons bicarbonato para então a retirada de CO₂ circulante, assim como a redução da expressão de moléculas de adesão diminui a viscosidade sanguínea e torna o fluxo mais homogêneo e linear. A produção de óxido nítrico (NO), um importante sinalizador intracelular e extracelular, atua na indução de guanilato ciclase, que produz GMP que tem entre outros efeitos, através da interação com receptores beta 2 específicos, promover o relaxamento do músculo liso, provocando sua vasodilatação. O NO produzido compensa a redução do mesmo no processo de hemólise crônica, estimulando diretamente a produção de células F e HbF, consequentemente com o baixo percentual de HbS, diminuindo a hemólise crônica (ARAÚJO, 2015; SADAVA, 2009; RIBEIRO, 2008).

Resultados como a redução da hemólise em razão da diminuição da aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular, e supressão da eritropoese endógena, são possíveis devido a hidroxiureia ser capaz de levar a redução da fosfatidilserina, principal

determinante da adesão eritrocitária alterada na AF sobre a membrana dos eritrócitos e plaquetas, melhorando assim a circulação sanguínea com diminuição da viscosidade e vasodilatação, contribuindo para a diminuição dos fenômenos inflamatórios e vaso-oclusivos (FIGUEIREDO, 2007; LANARO, 2009).

A HU administrada por via oral é rapidamente absorvida e atinge o nível plasmático máximo entre 20-30 minutos (respondedores rápidos) e 60 minutos (respondedores lentos) após sua administração e meia vida plasmática de três a quatro horas, sendo metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%). É recomendado uma dose inicial de 15 mg/kg/dia, uma única vez ao dia, e a contagem do número de leucócitos e plaquetas deve ser monitorado através de hemograma a cada duas semanas. Esta dose inicial pode ser aumentada de 5 mg/kg/ dia a cada oito a doze semanas, sendo que o objetivo é alcançar a dose máxima tolerada, ou seja, a maior dose capaz de promover melhora o mais notável e rápido possível do curso clínico e laboratorial da doença, sem que haja toxicidade hematológica caracterizada pelo aumento de reticulócitos e bilirrubina circulante advindos da hemólise, hepática que se define pelo aumento de duas vezes o valor referencial máximo das transaminases, e renal com elevação da ureia e creatinina ou gastrointestinal (STROUSE, 2008).

Além da redução do número de crises vaso-oclusivas, a longo prazo o uso da HU teve impacto positivo na qualidade de sobrevivência dos pacientes com AF, com redução do número de hospitalizações, tempo de internação, menor ocorrência de síndrome torácica aguda e menor necessidade de transfusão eritrocitária. Estudos têm indicado que o uso da HU tem impacto na redução da mortalidade de até 40% desses pacientes (BRAWLEY, 2008).

No Brasil, a Portaria de número 872 do Ministério da Saúde, de 6 de novembro (BRASIL, 2002) aprovou o uso de HU para pacientes com AF, no qual determinou que a distribuição desse medicamento é responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados da União e Distrito Federal. Apesar dos vários benefícios comprovados com o uso continuado da HU, este medicamento ainda é inacessível aos adolescentes e adultos com AF. Esta constatação também foi feita em pacientes norte-americanos com AF, sendo que nos EUA apenas 10% a 20% dos pacientes com AF são acompanhados em centros de excelência e, destes, menos da metade recebe HU. Estima-se que fora dos centros de referência, o uso de HU seja ainda menor. O item segurança do uso de HU a longo prazo permanece como questão importante, sobretudo quanto à genotoxicidade e lesão celular, e o impacto na função de diferentes órgãos (baço, rins, cérebro, pulmões). Desta forma, a realização de novos estudos clínicos são fundamentais e permitirão

maior aceitação e uso da HU pelos pacientes e comunidade médica (BRASIL, 2002; BRAWLEY, 2008; STROUSE, 2008).

Devido à grande presença de afrodescendentes no Brasil, a AF constitui um quadro de agravo relevante. Minas Gerais é o terceiro estado da federação em incidência, seguido pelos estados da Bahia e do Rio de Janeiro. Calcula-se que nascem cerca de 3.500 crianças com AF por ano no País. Sendo assim, percebe-se a importância da ampliação do conhecimento sobre os aspectos socioeconômicos e demográficos que envolvem o paciente com AF, pois os impactos advindos ao portador são inúmeros, aliados a limitações diversas. A compreensão dessas limitações permite identificar problemas e delinear ações adequadas de intervenção para modificar variáveis que interferem negativamente e na qualidade de vida desses pacientes (SILVA, 2013; VIGILANTE, 2014).

3.3 Resultados do uso da Hidroxiureia em pacientes portadores de AF

Queiroz et al., (2013), realizaram uma pesquisa envolvendo 95 pacientes portadores de AF que fizeram uso de 15 mg/kg/dia HU por um ano com o objetivo de analisar o Volume Corpuscular Médio (VCM) após o início do tratamento para determinar se a macrocitose, parâmetro utilizado para indicar a média do volume eritrocitário, poderia ser usada como um marcador de conformidade terapêutica. Os resultados encontrados foram significantes em que o VCM de 92,76 subiu para 99,77, mostrando ser um bom marcador para a adesão ao uso correto de HU e podendo servir como uma ferramenta para monitorar o tratamento e a eficácia terapêutica da HU. Além disso, durante o estudo não houve alterações significativas no fígado e nos testes de função renal, demonstrando que a toxicidade gerada pela HU é baixa em comparação aos resultados benéficos gerados. Esse estudo corrobora os dados de Anderson e Gill que descreveram que o aumento de uma unidade de VCM implica em uma redução de 5% no risco em entrada à sala de emergência para possíveis transfusões sanguíneas.

De acordo com Torres et al. (2012) em pesquisa com 33 pacientes portadores de AF oriundos das regiões de São Paulo e Rio de Janeiro, a fim de analisar o estresse oxidativo e a produção de hemoglobina fetal, dividiu os pacientes em um grupo controle (n=13), no qual ficaram sem o uso da droga, e um grupo de estudo (n=20) que fizeram uso da HU. Os resultados (tabela 1) mostraram maiores níveis de HbF ($p=0,018$) e menores concentrações de HbS ($p=0,015$) entre os indivíduos que tomaram HU em comparação com aqueles que não tomaram.

Tabela 1 - Diferenças entre os perfis de hemoglobina dos pacientes portadores de AF fazendo uso da HU ou não.

Pacientes Portadores de Anemia Falciforme			
	(- HU)	(+ HU)	(p-valor)
HbS	86.63± 4.42	80.44± 7.47	0.015
HbA2	3.63± 1.28	4.11± 0.50	0.250
HbF	6.47± 4.23	11.89± 6.92	0.018

Legenda: (- HU) Pacientes que não fizeram uso de HU; (+ HU) Pacientes que fizeram uso de HU

Fonte: TORRES et al. (2012).

O estudo comprova que as concentrações elevadas de HbF estão associadas a um menor estresse oxidativo, no qual o tratamento com HU diminuiu a peroxidação lipídica e contribuiu para as defesas antioxidantes do corpo, refletindo diretamente na inibição da incorporação de radical livre sobre os ácidos graxos da membrana celular. Dessa forma, corrobora-se o entendimento de que a HbS influencia o estado oxidativo sendo diretamente proporcional ao aumento da peroxidação lipídica e do estado antioxidante em pacientes portadores de AF.

4. Considerações Finais

A anemia falciforme causa vários danos aos acometidos devido a alteração da conformidade eritrocitária o que leva a baixa oferta de oxigênio aos órgãos e tecidos. O uso da hidroxiureia demonstrou ser eficaz e essencial por haver progresso significativo no quadro clínico, os resultados refletem que se faz necessário o uso da droga, sendo assim o aumento do investimento governamental ao acesso da disponibilidade da hidroxiureia se torna incontestável mediante a melhora de sobrevida desses pacientes. A utilização desse fármaco induz a produção de hemoglobina fetal, levando a diminuição do quadro clínico mais comum e maléfico de crises vaso-oclusivas além disso, a toxicidade em baixos níveis gerada pela droga tem se mostrado irrelevante mediante os benefícios apresentados.

5. Referências

- ARAÚJO, B. **Recursos terapêuticos em doença falciforme:** Hidroxiureia, quelação de ferro e transplante de medula óssea. 2015. Disponível em: <<http://www.hemoce.ce.gov.br/images/PDF/recursos%20terapeuticos%20em%20doenca%20falciforme.pdf>> Acesso em: 24 Mar. 2017.
- BALLAS, S.K. et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: Effect on quality of life. **Health Quality Life Outcomes**. Philadelphia v.4, p.59, Ago. 2006.
- BRASIL. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Nov. 2015.
- BRASIL, **Portaria no 872** do Ministério da Saúde, de 6 de novembro de 2002. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0055_29_01_2010.html> Acesso em: 14 Abril 2017.
- BRAWLEY, O.W. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. **Annals of Internal Medicine**. Atlanta, v.148 n.12, p.932-938, Jun. 2008.
- BARTON, F. et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia risks and benefits up to 9 years of treatment. **JAMA Internal Medicine**, New York, v.289, n.13, p.1645-1651, Out. 2003.
- BRAGA, J.A.P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Ribeirão Preto, v.29, n.3, p.233-238, Mar. 2007.
- DREW, C. et al. Oxygen sensitivity of red cell membrane transporters revisited. **Bioelectrochemistry**. Oxford, v. 62, n.2, p. 153-158, Maio. 2004.
- FERRAZ, M.H.C.; MURAO, M. Diagnostico laboratorial da doenca falciforme em neonatos e apos o sexto mes de vida. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Ribeirão Preto, v.29, n.3, p.218-222, Fev. 2007.
- FIGUEIREDO, M.S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v.29, n.3, p.313-315, Jun. 2007.
- HOFFBRAND, A.V.; PETTIT, J.E.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia** 5ª edição, São Paulo: Editora Artmed, 2008.
- LANARO, C. et al. Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy **Journal of Leukocyte Biology**. New York, v.85, n.2, p. 235-242, Fev. 2009.
- LOBO, C.; MARRA, V.N.; SILVA, R.M.G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v.23, n.3, p.247-258. Jul./Set. 2007.
- LAGUARDI, A. Anemia falciforme, raca e as implicacoes no cuidado a saude. **Estudos Feministas**, Florianópolis, v.14, n.1, p. 243-262, Jan/Abril. 2006

MANFREDINI, V. et al. A fisiopatologia da anemia falciforme, **Infarma Ciências Farmacêuticas**, Porto Alegre, v.19 n.1/2, p.3-6, Out. 2007.

QUEIROZ, A. M. M. et al. The Mean Corpuscular Volume and Hydroxyurea in Brazilian Patients with Sickle Cell Anemia: A Surrogate Marker of Compliance. **Journal of Blood Disorders and Transfusion**. Philadelphia, v.4, n.5, p.2-4, Set. 2013.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**. São Paulo, v. 20, n. 2, Abr/Jun. 2007.

SILVA, C. et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patient: a single-center experience in Brazil. **Medical Journal**., São Paulo, v.131, n.4, p.238-243, Out. 2013.

SILVA, P. et al. Hematologia Laboratorial: Teoria e Procedimentos. São Paulo: **Artmed Editora**, 2015.

STUART, M. J., et al. Sickle-cell disease. **The Lancet**. Philadelphia, v. 364, n. 9442, p.1343-1360, Out.2004.

STROUSE, J.J. et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. **Pediatrics**. Baltimore, v.122, n.6, p.1332-1342, Dez. 2008.

SADAVA, D. et al. **Vida: A Ciência da Biologia** 8.ed., São Paulo: Artmed Editora, Out. 2009.

TORRES, L.S. et al. The influence of hydroxyurea on oxidative stress in sickle cell anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v.34, n.6, p.421-425. Nov. 2012.

VIGILANTE, J.A. et al. Sickle cell trait and diving: review and recommendations. **Undersea and Hyperbaric Medicine**, Bethesda, v.41, n.3, p.223-228, Maio/Jun. 2014.

ZAGO, M.A.; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Ribeirão Preto, v.23, n.9, p.207-214, Jul./Set 2007.

WEATHERALL, D. J. et al. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization**, Genebra, v.79, n.8, p.704-711, Jan. 2001.